

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2003-012497

(43)Date of publication of application : 15.01.2003

(51)Int.Cl.

A61K 7/48
A61K 7/00
A61K 9/06
A61K 9/10
A61K 47/16
A61K 47/38
A61P 17/00
A61P 17/02
A61P 17/04
A61P 17/12
A61P 17/16

(21)Application number : 2002-124940

(71)Applicant : EISAI CO LTD

(22)Date of filing : 25.04.2002

(72)Inventor : SAMURA KAZUHISA

(30)Priority

Priority number : 2001127062 Priority date : 25.04.2001 Priority country : JP

(54) UREA-CONTAINING COMPOSITION FOR EXTERNAL USE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a urea-containing composition for external use having such stable properties that it shows no decrease in viscosity and no separation even after long storage without using a pH adjusting agent.

SOLUTION: In the manufacturing of a urea-containing composition for external use, the added urea affects a water-soluble high molecule to be compounded to hold the viscosity of cream or gel so that the viscosity can not be kept. In order to keep the viscosity, it is necessary to select a pH-adjusting agent and control it, and to place a process for adjusting pH. The above problem can be solved by adding hydroxypropylmethylcellulose made as hydrophobic.

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号
特開2003-12497
(P2003-12497A)

(43)公開日 平成15年1月15日(2003.1.15)

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テームト [*] (参考)
A 6 1 K 7/48		A 6 1 K 7/48	4 C 0 7 6
7/00		7/00	C 4 C 0 8 3
			J
			N
			R
審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全 6 頁) 最終頁に続く			

(21)出願番号 特願2002-124940(P2002-124940)
(22)出願日 平成14年4月25日(2002.4.25)
(31)優先権主張番号 特願2001-127062(P2001-127062)
(32)優先日 平成13年4月25日(2001.4.25)
(33)優先権主張国 日本(J P)

(71)出願人 000000217
エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4丁目6番10号
(72)発明者 佐村 一久
埼玉県熊谷市新堀16-8
Fターム(参考) 4C076 AA09 AA17 BB31 CC18 CC19
DD38 DD43 DD54 EE32 FF16
FF35 FF36 FF43 FF57
4C083 AC122 AC302 AC681 AC682
AD281 AD282 CC05 DD31
DD41 EE01 EE06 EE12 EE13

(54)【発明の名称】 尿素含有外用組成物

(57)【要約】

【課題】pH調整剤を使用せずに、長期間保存しても粘度が低下せず、また分離もしない性状が安定した尿素配合外用組成物を提供する。

【解決手段】尿素を含有した外用組成物を製造する場合、クリーム、ゲルの粘度を維持するために配合する水溶性高分子が、尿素の影響を受け粘度が維持できなくなる。粘度を維持するためには、pH調整剤を選択、調節し、かつpH調整のための工程をもうける必要があった。疎水化ヒドロキシプロピルメチルセルロースを配合することによって、上記の課題を解決することができた。

【特許請求の範囲】

【請求項1】水、疎水化ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含有するpH調整剤を必要としない安定化された尿素含有外用組成物

【請求項2】疎水化ヒドロキシプロピルメチルセルロースを0.05～2%含むことを特徴とする請求項1に記載の外用組成物。

【請求項3】外用組成物の性状がクリームまたはゲルである請求項1乃至2に記載の外用組成物

【請求項4】疎水化ヒドロキシプロピルメチルセルロースを使用しpH調整を必要としない尿素含有外用組成物中の安定化方法

【請求項5】疎水化ヒドロキシプロピルメチルセルロースを0.05～2%含むことを特徴とする請求項4に記載の安定化方法。

【請求項6】外用組成物の性状がクリームまたはゲルである請求項4および5に記載の安定化方法

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、安定な性状を保つ外用組成物に関する。さらに詳しくは、pH調整剤を必要とせず、長期間保存しても粘度低下を起こさず、使用感に優れた安定な尿素含有外用組成物およびその安定化法に関する。

【0002】

【従来の技術】尿素には皮膚角質の保湿作用や角質溶解作用があるため、アトピー性皮膚炎、老人性乾皮症等の皮膚疾患の治療や、乾燥肌や肌のかゆみ、あかざれ等を改善するために、皮膚化粧品や医薬品・部外品の外用剤の成分として使用されている。しかし、尿素を含有するクリーム、ゲル製剤は、尿素が、クリーム、ゲルの構成成分の水溶性高分子であるカルボキシビニルポリマーやプロピルメチルセルロースに影響を与え、粘度が維持されない。そのため、カルボキシビニルポリマーの量を増加するとともにアンモニウム化合物を配合して粘度を維持する（特開昭59-20217号公報）、多価アルコールと水酸化ナトリウムや水酸化カリウム等のpH調整剤を配合する（特開昭63-166825号公報）ことによって、尿素を含有するクリーム、ゲルを安定化させる方法が提案されている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】しかし、上記の様な製剤はpH調整剤を必須の構成とするため、pH調整が難しい、製造工程にpH調整の工程を別途必要とするという課題があった。

【0004】簡易に製造でき、長期間保存しても粘度が低下せず、良好な使用感が保たれる尿素配合のクリーム、ゲル剤の開発が待たれているところである。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、これらの

状況に鑑みて鋭意検討した結果、意外にも疎水化ヒドロキシメチルセルロースを配合することによって、上記課題が解決できることを見出し本発明を完成させた。

【0006】すなわち、本発明は、水、疎水化ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含有しpH調整剤を必要としない安定化された尿素含有外用組成物であり、これらの外用組成物が疎水化ヒドロキシプロピルメチルセルロースを0.05～2%含むものである又はクリームまたはゲル剤である事も可能である。又、本発明は、水、疎水化ヒドロキシプロピルメチルセルロース配合によるpH調整剤を必要としない外用組成物中の尿素の安定化方法であり、本安定化方法に疎水化ヒドロキシプロピルメチルセルロースを0.05～2%含むものである、又はクリームまたはゲル剤である事も可能である。

【0007】

【発明の実施の形態】本発明における疎水化ヒドロキシプロピルメチルセルロース（以下O-HPMCと略記することがある）とは、通常のヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)に、炭素数16～32の直鎖状または分枝状のアルキル基を導入し、疎水性を持たせたものであり、HPMCよりも少量で粘稠性を発現することができる。O-HPMCはサンジェロースという商品名で市販されており（エステック(株)）、容易に入手可能である。

【0008】本発明において疎水化ヒドロキシプロピルメチルセルロースの配合量は特に限定されないが、本発明に係る尿素含有外用組成物の全重量に対して、通常それぞれ0.05～2%であり、好ましくはそれぞれ0.5～1.5%であり、より好ましくはそれぞれ0.75～1.25%である。

【0009】本発明に係る外用組成物には、薬理作用を持つ成分を配合させることもできる。配合可能な他の薬効成分は特に限定されないが、例えば抗潰瘍剤、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛消炎剤、抗アレルギー剤、ビタミン剤、生薬、抗生物質、抗ウイルス剤、ホルモン剤等が挙げられる。

【0010】さらに具体的にはグリチルリチン酸およびその誘導体ならびにそれらの塩、グリチルレチン酸およびその誘導体、ε-アミノカプロン酸、塩化リゾチーム、グアイアズレン、アラントイン等の抗炎症剤、レチノール、レチノイン酸、ビタミンA油、パルミチン酸レチノール、カロテン、アスコルビン酸、アスコルビン酸誘導体（アスコルビン酸グルコシド、リン酸L-アスコルビルマグネシウム、ジパルミチン酸アスコルビル、テトラ2-ヘキシルデカン酸L-アスコルビルなど）、酢酸トコフェロール、酢酸d-α-トコフェロール、ニコチン酸トコフェロール、コハク酸d-α-トコフェロール、ビタミンEリノレート、d-α-トコフェロール、d-β-トコフェロール、d-γ-トコフェロール、d-δ-トコフェロール、天然ビタミンE、塩酸ピリドキシン、ジカプリル酸ピリドキシン、ジパルミチン酸ピリドキシン、リボフラ

ビン、リン酸リボフラビンナトリウム、酪酸リボフラビン、ニコチン酸アミド、パントテニルアルコール、パントテニルエチルエーテル、パントテン酸カルシウム、コレカルシフェロール等のビタミン類、アルブチン、エラグ酸、コウジ酸、油性甘草エキス等の美白剤、クロタミトン、ジフェンヒドラミン等の抗痒剤、ヒノキチオール、セファランチン、ニコチン酸トコフェロール等の育毛・養毛剤、 γ -オリザノール、フェルラ酸等が挙げられる。

【0011】本発明の外用組成物には、通常用いられる種々の添加剤を配合することができる。この様な添加剤は特に限定されないが、例えば乳化剤、懸濁化剤、防腐剤、安定化剤、着色剤、清涼化剤、着香剤、吸着剤、吸収促進剤、pH調整剤、粘稠剤、湿潤剤、油類、抗酸化剤等を挙げることができる。

【0012】乳化剤としては、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンアルキルエーテル、ポリグリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、メチルグルコシド脂肪酸エステル等の非イオン性界面活性剤、脂肪酸石鹸（ステアリン酸ナトリウム、オレイン酸ナトリウム、ラウロイルサルコシナトリウムなど）、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアロイル硫酸ナトリウム、ポリオキシエチレンアルキル硫酸ナトリウム等のイオン性界面活性剤、レシチン類（大豆レシチン、卵黄リン脂質、水素添加レシチン、水酸化レシチンなど）、サポニン類（大豆サポニン、カンゾウサポニン、酵素処理サポニンなど）、アラビアゴム等の天然由来界面活性剤等が挙げられる。

【0013】懸濁化剤としては、例えばメチルセルロース、ポリソルベート80、ヒドロキシプロピルセルロース、アラビアゴム、トラガント末、カルメロース、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレンポリプロピレングリコール等が挙げられる。

【0014】防腐剤としては、例えばメチルパラベン、エチルパラベン等のパラベン類、安息香酸ナトリウム等の安息香酸塩、ソルビン酸カリウム、デヒドロ酢酸ナトリウム、フェノキシエタノール、ヒノキチオール等が挙げられる。

【0015】安定化剤としては、ステアリン酸、ミリスチン酸、オレイン酸等の脂肪酸、セタノール、セトステアリルアルコール、ステアリルアルコール、コレステロール、フィトステロール、オクチルドデカノール、ベヘニルアルコール等の高級アルコール、カルボキシビニルポリマー、アルギン酸塩、アルギン酸プロピレングリコール、キサンタンガム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシ

エチルセルロース、ゼラチン類、ジェランガム、カラギーナン、寒天、ペクチン、ローカストビーンガム、グァーガム、トラガントガム、結晶セルロース、ポリビニルピロリドン等の水溶性高分子、エデト酸、グルコン酸、クエン酸、リンゴ酸等のキレート剤、天然ビタミンE、 d - α -トコフェロール、 δ -トコフェロール、 β -トコフェロール、 γ -トコフェロール、アスコルビン酸、エリスルビン酸およびこれらの塩または誘導体、ジブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、没食子酸ナトリウム、フィチン酸、亜硫酸ナトリウム、カテキン類、ポリフェノール等の抗酸化剤、グリセリルモノアルキルエーテル、パルミチン酸デキストリン等が挙げられる。

【0016】着色剤としては、酸化チタン、黄色三酸化鉄、タルク、ベニバナ色素、クチナシ色素、パプリカ色素、 β -カロチン、カラメル、銅クロロフィリンナトリウム、シルク末等が挙げられる。

【0017】清涼化剤としては、 d -カンフル、ハッカ油、 l -メントール、 d -ボルネオール等が挙げられる。

【0018】着香剤としては、一般的に化粧品や外用剤に用いられる香料の他に、ウイキョウ末、オレンジ油、カミツレ油、スベアミント油、パイン油、ハッカ油、ベルガモット油、 l -メントール、レモン油等の精油が挙げられる。

【0019】吸着剤としては、カルメロースカルシウム、ケイ酸マグネシウム、酸化アルミニウム、デキストリン等が挙げられる。

【0020】吸収促進剤としては、エタノール、イソプロピルアルコール等の低級アルコール、オレイルアルコール、イソステアリルアルコール等の高級アルコール、オレイン酸、リシノレイン酸、イソステアリン酸等の脂肪酸、レシチン類等の界面活性剤、高級アルコールと中鎖脂肪酸、パルミチン酸イソプロピル等脂肪酸のエステル油、乳酸およびその塩、 l -メントール等が挙げられる。

【0021】粘稠剤としては、カルボキシビニルポリマー、アルギン酸塩、アルギン酸プロピレングリコール、キサンタンガム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ゼラチン類、ジェランガム、カラギーナン、寒天、ペクチン、ローカストビーンガム、グァーガム、トラガントガム、結晶セルロース、ポリビニルピロリドン等が挙げられる。

【0022】湿潤剤としては、ソルビトール、キシリトール、還元麦芽糖水飴、マルチトール、エリスリトール、ショ糖、トレハロース、ブドウ糖などの糖類または糖アルコール、ヒアルロン酸ナトリウム、コラーゲン、エラスチン、セリシン、デオキシリボ核酸またはその塩、加水分解コラーゲン、ポリグルタミン酸、ポリアル

ギン酸、小麦ペプチド、コンドロイチン硫酸ナトリウム、キチン、キトサン等の高分子湿潤剤、グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ブチレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリグリセリン等の多価アルコール、アロエエキス、モモの葉エキス、ビワエキス、米発酵エキス、米糠エキス、コケモモエキス、ウワウルシエキス、カンゾウエキス等の植物エキス、ピロリドンカルボン酸ナトリウム、グリシン、アルギニン、グルタミン酸、セリン、プロリン、ヒドロキシプロリン、ジグリセリン、ベタイン等のアミノ酸類、スフィンゴ脂質、セラミド、レシチン、コレステロール等の油性湿潤剤、乳酸、乳酸ナトリウム等が挙げられる。

【0023】油類としては、オリーブ油、米糠油、大豆油、ヒマワリ油、マカデミアナッツ油、アボガド油等の植物性油脂、スクワラン、魚油、馬油等の動物性油脂、カルナバロウ、キャンデリラロウ、コメヌカロウ、ラノリン、ホホバ油等のロウ類、流動パラフィン、パラフィン、ワセリン、ポリイソブデン、合成スクワラン等の炭化水素、セタノール、セトステアリルアルコール、ステアリルアルコール、コレステロール、フィトステロール、オクチルドデカノール、ベヘニルアルコール等の高級アルコール、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、パルミチン酸セチル、ステアリン酸オクチル、オクタン酸セチル、中鎖脂肪酸トリグリセリド、トリオクタン酸グリセリン、乳酸セチル、クエン酸トリエチル、アジピン酸ジイソプロピル、セバシン酸ジイソプロピル、セバシン酸ジエチル等のエステル油、メチルポリシロキサン、シリコン樹脂、環状ジメチルシリコン等のシリコン油、パーフルオロポリエーテル等が挙げられる。

【0024】本発明にかかる外用組成物は、通常行われている製剤化方法で製造することができる。例えば、疎水化ヒドロキシプロピルメチルセルロースを使用してゲル状乳化組成物製剤を製造する場合には、加温した油相と、疎水化ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む水相を適切な温度に加温して混合し、乳化させる。さらに尿素、その他の配合成分と、必要に応じて中和剤等を添加して、冷却しながら増粘させ目的のゲル状乳化組成物製剤を得ることができる。

【0025】また、疎水化ヒドロキシプロピルメチルセルロースを使用してゲル化製剤を製造する場合には、疎水化ヒドロキシプロピルメチルセルロースを適宜加温した精製水に分散させて冷却し、膨潤させる。必要に応じて粘度調整剤等を加えてゲル化する。さらに尿素、その他の配合成分を添加し、よく攪拌混合して、製剤を得ることができる。

【0026】さらに、この乳化組成物を微細なエマルジョンとするためには、以下の様な方法で実施することができる。まず、加温した油相と水相を混合して、乳化組

成物を得る。一方、疎水化ヒドロキシプロピルメチルセルロースを分散させた水溶液を冷却しながら膨潤させた後、乳化組成物を添加してよく攪拌混合する。上記のような乳化組成物を得る際には、通常使用されている単純攪拌機や、ホモキサー、ポリトロンホモジナイザー、マントンガウリン乳化機、超高压乳化機、超音波乳化機などを用いることができる。

【0027】

【実施例】以下に、実施例を示して本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0028】実施例1

0-HPMC 0.75gを50gの精製水中に分散させて、85℃以上に加温して攪拌した。攪拌を続けながら、室温まで冷却し、透明ゲルを得た。尿素 10g、グリセリン 5g、クエン酸 0.1gおよびクエン酸ナトリウム 0.35gを、33.8gの精製水で溶解した。この溶解液を透明ゲルに攪拌しながら添加し、均一になるまで攪拌を続け、尿素配合ゲル組成物 100gを得た。

【0029】実施例2

0-HPMC 0.5gを50gの精製水中に分散させて、85℃以上に加温して攪拌した。攪拌を続けながら、室温まで冷却し、透明ゲルを得た。尿素 20g、グリセリン 5g、クエン酸 0.1gおよびクエン酸ナトリウム 0.35gを、24.05gの精製水で溶解した。この溶解液を透明ゲルに攪拌しながら添加し、均一になるまで攪拌を続け、尿素配合ゲル組成物 100gを得た。

【0030】比較例1

カルボキシビニルポリマー 0.5gを50gの精製水中に分散させて、85℃以上に加温して攪拌した。攪拌を続けながら、室温まで冷却し、透明ゲルを得た。尿素 20g、グリセリン 5gおよびL-アルギニン 0.3gを、24.2gの精製水で溶解した。この溶解液を透明ゲルに攪拌しながら添加し、均一になるまで攪拌を続け、尿素配合ゲル組成物 100gを得た。

【0031】比較例2

カルボキシビニルポリマー 0.5gを50gの精製水中に分散させて、85℃以上に加温して攪拌した。攪拌を続けながら、室温まで冷却し、透明ゲルを得た。尿素 10g、グリセリン 5gおよびL-アルギニン 0.4gを、34.1gの精製水で溶解した。この溶解液を透明ゲルに攪拌しながら添加し、均一になるまで攪拌を続け、尿素配合ゲル組成物 100gを得た。

【0032】比較例3

ヒドロキシエチルセルロース 1.0gを50gの精製水中に分散させて、85℃以上に加温して攪拌した。攪拌を続けながら、室温まで冷却し、透明ゲル状液を得た。尿素 10g、グリセリン 5g、クエン酸 0.1gおよびクエン酸ナトリウム 0.35gを、33.55gの精製水で溶解した。この溶解液を透明ゲルに攪拌しながら添加し、均一になるまで攪

拌を続け、尿素配合ゲル組成物 100gを得た。

【0033】比較試験1

実施例1および2、比較例1～3で製造したゲル状組成物を、45および50℃で1カ月間保存した。保存開始前、1カ月後にそれぞれのサンプルの性状を目視で検査した。また、サンプルの適量を手の甲の部分に塗布し、使用感を調べた。さらにB型粘度計 ローターNo.4 (芝浦システム(株)社製)を使い、6 rpm、2分、20℃の条件下でそれぞれの粘度を測定した(表1、2)。

【0034】

表1 1カ月保存後の性状の変化

	冷所	45℃	50℃
実施例1	透明ゲル	透明ゲル	透明ゲル
実施例2	透明ゲル	透明ゲル	透明ゲル
比較例1	透明ゲル	A	A
比較例2	透明ゲル	B	B
比較例3	透明ゲル状液	透明ゲル状液	透明ゲル状液

A：半透明粘ゲル状液 B：半透明ゲル

【0035】

表2 1カ月保存後の粘度の変化 (mPa/S)

	冷所	45℃	50℃
実施例1	18200	22000	25100
実施例2	14200	12700	11800
比較例1	98200	15200	11500
比較例2	96000	27600	19400
比較例3	5600	3900	3200

【0036】表に示したように、実施例1および2の製剤は使用感が良く、また、保存後も性状は透明ゲルのま

ま変化せず、粘度もほとんど変化しなかった。一方、比較例1および2の製剤はべたつき感があり、また、保存によって半透明になり、粘度も著しく低下した。また、比較例3の製剤は初期からゲル状液であり、固さを得られなかった。ヒドロキシエチルセルロースを約3%配合すると適度な固さを得られるが、非常に強いべたつき感を生じ、また、乾いた後には皮膚が白くなり不快な感じを受けてしまった。

【0037】

【発明の効果】本発明により、長期間保存しても外観、粘度、展延性等の性状が変化せず、使用感に優れた尿素配合外用組成物が製造可能となった。

フロントページの続き

(51)Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	ターマード' (参考)
A 6 1 K	7/00	A 6 1 K	7/00
	9/06		9/06
	9/10		9/10
	47/16		47/16
	47/38		47/38
A 6 1 P	17/00	A 6 1 P	17/00
	17/02		17/02
	17/04		17/04
	17/12		17/12

(6) 開2003-12497 (P2003-1 い綴

17/16

17/16